

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N°

198

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paul-Henri SICARD

né à Carcassonne, le 25 janvier 1898

**Anémie aplastique
et purpura hémorragique
post-arsénobenzoliques**

Président : P. MÉNÉTRIER.



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1926



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Paul-Henri SICARD

né à Carcassonne, le 25 janvier 1898

**Anémie aplastique
et purpura hémorragique
post-arsénobenzoliques**

Président : P. MÉNÉTRIER.



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT
	BEZANÇON
	ACHARD
	WIDAL
	MARFAN
	NOBÉCOURT
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	H. CLAUDE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	JEANSELME
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	GUILLAIN
Clinique des maladies du système nerveux	TEISSIER
Clinique des maladies infectieuses	DELBET
	HARTMANN
Clinique chirurgicale	LEJARS
	GOSSET
	TERRIEN
Clinique ophtalmologique	LEGUEU
Clinique urologique	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMÀITRE	Oto-rhin-laryngologie.
LEMIÈRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHEF Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTNER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
LOEPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Affectueux et faible témoignage
de ma profonde gratitude.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MÉNÉTRIER

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

INTRODUCTION

Nous avons observé, dans le service de M. Aubertin, à Saint-Louis, un malade ayant présenté, à la suite d'un traitement par l'arsénobenzol, une anémie grave s'accompagnant de purpura hémorragique. L'anémie, intense d'emblée, dominait nettement le tableau ; les hémorragies étaient au second plan.

A cette occasion, il nous a paru intéressant de grouper autour de ce fait un certain nombre d'observations où l'anémie, intense dès le début, revêt bientôt les caractères de l'anémie aplastique.

Dans ce travail, nous passerons rapidement en revue les accidents du purpura, nous réservant d'insister particulièrement sur l'anémie grave qui, dans quelques cas, vient compliquer le syndrome hémorragique, et parfois, mais plus rarement, constituer à lui seul le tableau clinique des accidents post-arsénobenzoliques.

Nous tenons à remercier ici M. Aubertin pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé, et l'assurons de notre vive reconnaissance pour nous avoir inspiré ce travail et guidé dans son élaboration.

HISTORIQUE

Les premières observations publiées sur les accidents purpuriques et hémorragiques dus aux arsénobenzènes ont trait à des cas bénins.

En 1910, Jadassohn signale, au Congrès de Médecine et de Pharmacie de Berne, sur 133 cas de syphilis traités par le 606, un cas de purpura.

Brauer, en 1912, rapporte trois cas de purpura, dont un compliqué d'érythème noueux, parmi 15,000 malades traités par le 606.

La même année, en France, des observations analogues furent rapportées par Nicolas et Moutot, par Guénot dans sa thèse.

En 1915, Krôhl, de Munich, et Hudelo observent chacun un malade présentant à la fois de l'ictère et une éruption pétéchiale après un traitement par l'arsénobenzol.

Jusqu'à cette époque, ces accidents peu connus n'avaient fait l'objet d'aucune étude approfondie.

Leredde, en 1919, signale deux cas mortels de

purpura hémorragique. L'un des malades, examiné par cet auteur, entre à l'hôpital dans le service de Marcel Labbé ; l'observation complète de ce malade est publiée dans le Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux (25 juillet 1919).

Depuis cette époque, on signale de nombreux accidents de cet ordre. Abratucci, Esbach (de Bourges), Millian et Boutelier dans sa thèse en rapportent de nombreux cas.

Un travail très documenté de Lespinne, Ferond et Wydooghe paraît dans *Bruxelles-Médical* (juin et octobre 1921), à la suite d'un cas d'intolérance post-arsénobenzol à type purpurique présenté à la Société belge de Dermatologie et de Syphiligraphie le 2 mars 1921.

De Massary signale, la même année, un premier cas d'anémie pernicieuse survenu chez un malade traité par le novarsénobenzol.

Un second cas est signalé, en 1912, par Deroide ; il ne s'accompagnait ni de purpura ni d'hémorragies.

Feinberg, de Chicago, rapporte un cas d'anémie aplastique.

En même temps, en France, Weil et Ich-Wall publient l'observation d'un malade atteint d'anémie aplastique post-arsénobenzol guérie par les transfusions répétées.

Deux cas mortels avec syndrome hémorragique et anémique sont observés par Rabut et Oury et font

l'objet, de la part de leurs auteurs, d'une étude très approfondie des accidents graves post-arsénobenzoliques. Ils proposent une classification de ces mêmes accidents et, rapprochant les symptômes présentés par leurs malades de ceux observés chez les ouvriers exposés aux inhalations de benzol, émettent l'hypothèse que le noyau benzénique et non l'arsenic peut être incriminé dans la genèse des accidents survenant après un traitement par l'arsénobenzol.

Des observations à peu près semblables sont publiées par Florand, Nicaud et Froment.

Un cas d'anémie pernicieuse aplastique est signalé en 1923, par Vedel et Giraud, à la Société Médicale des Hôpitaux de Montpellier.

Georgiadès, dans sa thèse (Paris 1924), rapporte quatre cas de purpura hémorragique.

Enfin, Citron et Hirschfeld citent deux cas d'anémie aplastique avec diathèse hémorragique.

• DIVISION DU SUJET

Nous allons essayer, dans ce travail, de faire une classification des accidents purpuriques, hémorragiques et anémiques dus aux arsénobenzènes. Nous avons réuni pour cela un certain nombre d'observations prises dans la littérature médicale, nous efforçant de les rattacher à un certain nombre de types cliniques.

Tous ces accidents nous semblent pouvoir être rangés en quatre groupes distincts :

1° Purpura simple ;

2° Purpura hémorragique :

a) bénin ;

b) grave ;

3° Purpura hémorragique avec anémie aplastique ;

4° Anémie aplasitique (avec ou sans purpura).

ÉTIOLOGIE

La plupart des accidents de purpura ou d'anémie observés après un traitement par l'arsénobenzol se produisent chez des syphilitiques reconnus.

Nous retrouvons seulement deux observations de Lévy-Fraenkel, parues en 1922, rapportant le fait que deux malades, non spécifiques, traités par le novarsénobenzol, présentèrent une anémie assez intense avec splénomégalie, mais sans purpura.

Ces observations ont leur importance, car elles démontrent que l'on peut retrouver les accidents que nous étudions, en dehors de la syphilis.

De même, il n'y a pas de cas de purpura hémorragique signalé après un traitement par le bismuth ou le mercure employés seuls.

Les arsénobenzènes sont donc la cause déterminante des accidents hémorragiques et anémiques.

Doses d'arsénobenzol

La plupart du temps, les malades ont subi une ou plusieurs séries d'injections sans avoir présenté un seul accident.

Cependant, quelques-uns sont survenus plus pré-

cocement. Dans l'observation de Labbé et Langlois, c'est après la quatrième piqûre que le malade présente du purpura au niveau des membres inférieurs et que le traitement poursuivi provoque l'apparition de phénomènes hémorragiques avec anémie grave.

Chatellier signale, dans le cas mortel qu'il a observé, que c'est également après la cinquième injection, chez un individu qui n'avait été soumis antérieurement à aucun traitement spécifique, que se déclarent les accidents hémorragiques.

Nous signalons encore l'observation de De Masary, d'une femme qui, après une première injection de 0 gr. 60 d'arsénobenzol, a un syndrome d'anémie pernicieuse mortelle.

Plus frappant encore est le cas, publié par Majocchi, d'une femme qui, après une seule piqûre de 0 gr. 10 de néosalvarsan, présente dix-huit jours après un purpura hémorragique grave.

On ne peut donc dire que les accidents éclatent après l'emploi des arsénobenzènes à hautes doses, puisque, dans le dernier cas signalé, 0 gr. 10 suffisent pour amener rapidement la mort du malade.

Mode et moment d'apparition des accidents

Le plus souvent, les accidents se produisent de deux à douze heures après l'injection provocatrice ; mais ils peuvent survenir beaucoup plus tardive-

ment : dix-huit jours dans le cas de Majorocchi, quarante-trois jours après la dernière piqûre chez le malade présenté par Vedel.

Tantôt, c'est le purpura qui débute, se traduisant par de petits érythèmes purpuriques, de petites taches pétéchiales ou ecchymotiques siégeant sur la peau ou sur les muqueuses.

Tantôt, le symptôme initial est un accident hémorragique d'abord localisé à la muqueuse buccale : la gingivorragie. Cette localisation de l'hémorragie manque rarement et elle est assez souvent précédée de peu par la présence de bulles sanguinolentes sur la face interne des joues. Ces bulles, quand on peut les observer, constituent un signe avertisseur de haute importance.

Tantôt, enfin, le malade entre rapidement dans un état d'anémie intense, avec ou sans purpura, évoluant progressivement vers l'anémie aplastique.

Causes prédisposantes

Sexe. — Certains auteurs ont prétendu que les accidents hémorragiques et anémiques post-arséno-benzol frappaient surtout les femmes. Nous n'avons rien relevé de semblable : dans les observations que nous possédons et parmi celles où le sexe est indiqué, nous avons 16 hommes et 12 femmes.

Age. — Le plus jeune malade appartient à une observation de Lévy-Franckel. Il s'agit d'un enfant

de 13 ans, non syphilitique, qui, à la suite d'un traitement par le 914, présenta une anémie intense avec splénomégalie.

Vient ensuite l'observation, de Lespinne et Wydooghe, d'un jeune homme de 19 ans.

Les autres malades sont des adultes.

Lésions hépatiques et rénales antérieures

Quelques signes permettent de supposer qu'il existait chez un grand nombre de malades une diminution de la valeur fonctionnelle hépatique et rénale.

Nous avons noté l'ictère dans les cas publiés par Nicolas, Gaté, Lebœuf ; Vedel et Giraud ; Feinberg ; E. Weil et Ich-Wall.

Des traces d'albumine avec urobiline ont été relevées dans les observations de Féron et Wydooghe, Vedel et Giraud, et Aubertin.

Majocchi signale l'existence d'une néphrite ancienne à l'autopsie. Rabut et Oury trouvent chez un de leurs malades de petits reins blancs sclérosés avec athérome des grosses artères. Emile Weil et Ich-Wall, d'une part, et Labbé et Langlois, d'autre part, ont constaté une hypertrophie du foie ; Citron et Hirschfeld, une tuberculose du rein gauche et de la prostate ; enfin, Aubertin signale qu'à l'examen nécropsique le malade présentait une dégénérescence graisseuse du foie avec un peu d'hypertrophie rénale.

PURPURA SIMPLE

Il est caractérisé dans sa forme la plus fruste par un érythème purpurique, constitué par des taches rouges en placards, plus ou moins étendues, ne s'effaçant pas à la pression et localisées surtout aux membres inférieurs.

A un degré plus marqué des lésions vasculaires, nous assistons à la formation de taches purpuriques ; la peau est couverte par places de pétéchies et d'ecchymoses d'un bleu noir, dont la teinte vire ensuite au violet.

C'est là un groupe qui se caractérise par la bénignité des accidents avec absence de troubles généraux, d'hémorragies et d'anémie, traduisant le minimum de signes d'intolérance aux arsénicaux.

Nous serons brefs sur ce genre d'accidents.

Brauer, en 1912, en signale trois cas chez des sujets traités par le salvarsan par voie intraveineuse, qui présentent après une injection, dans le premier cas de 0 gr. 20 et dans le second de 0 gr. 45, un

purpura simple sans hémorragies, localisé aux membres inférieurs. Ces accidents disparaissent en quelques jours sans laisser de traces.

La même année, Guénot signale deux cas à peu près semblables chez des malades traités par l'arsénobenzol intraveineux. Chez l'un d'eux, après une injection de 0 gr. 50, apparaît un purpura localisé aux jambes et sur la langue. Malgré ces manifestations d'intolérance, le traitement est poursuivi et l'on assiste en quelques jours à la guérison. Un autre malade, ayant reçu successivement 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 40 d'arsénobenzol, accuse après la dernière injection intraveineuse des douleurs articulaires vives s'accompagnant d'œdème malléolaire. Le lendemain se déclare une éruption purpurique des membres inférieurs. La guérison totale survient en quelques jours.

Hudelo, en 1916, signale qu'un homme, à la suite d'un accident primitif, reçut successivement 0 gr. 10, 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 15 de luagol intraveineux, et qu'à la suite de ce traitement se montra un purpura généralisé s'accompagnant d'un peu d'ictère.

Milian, en 1918, a observé deux malades. Le premier, tabétique, présente, à la suite d'une injection de novarsénobenzol, des taches violacées siégeant aux coudes et aux points de frottement. Le second eut, le lendemain d'une injection de 0 gr. 40 de néosalvarsan, de violentes douleurs lombaires s'accompagnant d'un peu de fièvre, puis l'éruption purpu-

rique apparut au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

Thomas-Amylh Davies, en 1921, cite un cas analogue chez un homme, survenant après la huitième piqûre.

Rabut et Oury, en 1922, ont observé chez une femme de 40 ans un érythème purpurique au niveau des membres inférieurs. Cette éruption avait débuté très légère après la septième injection, au cours d'une première série de novarsénobenzol. Le traitement fut cependant poursuivi et, quelques jours après, sans autre symptôme, l'érythème purpurique avait foncé et s'était étendu à toute la surface des membres inférieurs.

Les auteurs de cette observation ont noté un retard de coagulation sanguine qui était de 14 minutes.

Nous pourrions citer encore de nombreux cas publiés sur ces accidents port-arsénobenzol. Un grand nombre d'observations semblables se trouvent consignées dans la thèse de Boutelier (Paris, 1920).

PURPURA AVEC HÉMORRAGIES

Dans cette catégorie, nous rangerons tous les cas de purpura s'accompagnant d'hémorragies.

Nous aurons, en plus d'un purpura simple caractérisé comme nous l'avons vu par de petits érythèmes purpuriques, de petites taches pétéchiales ou ecchymotiques, quelques hémorragies des muqueuses, quelques épistaxis.

Parfois, le syndrome hémorragique sera plus intense. Au niveau de la peau, il sera caractérisé par de larges placards ecchymotiques et des hémorragies abondantes et tenaces, et, au niveau des muqueuses, par des gingivorragies, par des épistaxis, des stomatorragies profuses, répétées, continues. Enfin, nous aurons parfois des hémorragies viscérales (hématuries, maelena).

Prodromes. — Ils existent souvent parfois atténués, plus souvent assez marqués.

Ce sont des nausées, des vomissements, de la

fièvre, des frissons, de la céphalée, qui précèdent les éruptions cutanées ou des muqueuses. Fréquemment, des crises nitritoïdes avaient apparu à l'occasion d'injection antérieure à celle qui déclanche les accidents hémorragiques.

Tantôt un ictère est le premier symptôme, tantôt ce sont des douleurs articulaires et lombaires.

Hémorragies. — La gingivorragie est l'hémorragie la plus fréquente. Nous la relevons sept fois dans les observations de ce groupe. C'est le plus souvent un suintement sanguin apparaissant sans cause au niveau du repli gingival, soit en des points localisés, soit au niveau de toutes les insertions dentaires. Il est fréquent qu'au bout d'un certain temps le liseré gingival devienne ulcéreux, suppurant, fongueux; les infections ultérieures contribuant alors à entretenir les hémorragies, qui deviennent interminables.

Les gencives ne sont pas la seule localisation des hémorragies. Les stomatorragies ne sont pas rares. Elles sont parfois les premières à apparaître. Il en est ainsi dans une observation de Georgiadès. Dans le cas rapporté par Nicolas, Gaté et Lebœuf, la muqueuse de l'estomac reste la seule localisation de l'hémorragie jusqu'à la terminaison fatale.

Nous relevons deux cas avec épistaxis, un avec métrorragie, un avec hématurie et un avec maelena.

Examen du sang. — Cette forme de purpura hémorragique s'accompagne toujours d'un certain

degré d'anémie. Elle est parfois considérable, comme dans une observation de Georgiadès, où nous relevons dans un premier examen 1.002.500 globules rouges, nombre qui s'élève ensuite à 2.000.000, coïncidant avec une diminution des hémorragies.

Elle est de 2.480.000 dans le cas de Florand, Nicaud et Froment ; de 4.860.000 dans celui de Nicolas, Gaté et Lebœuf.

La *leucopénie* est parfois très importante :

2.000 et 1.500 globules blancs (Nicolas, Gaté et Lebœuf).

2.740 » (Daviot).

2.500 » (Féron et Wydooghe).

4.000 » (Georgiadès).

L'inversion de la formule leucocytaire est souvent notée par les auteurs des diverses observations.

Temps de coagulation. — Il varie suivant la diminution ou l'augmentation de l'hémorragie.

30 et 50 minutes (Georgiadès).

16 minutes (Nicolas, Gaté, Lebœuf).

L'irrétectilité du caillot a été observée par Esbach, Florand et Nicaud, Nicolas, Gaté et Lebœuf.

Temps de saignement. — Il est très souvent augmenté :

65 minutes (Florand, Nicaud, Froment).

45 minutes (Daviot).

52 minutes (Georgiadès).

Le nombre des plaquettes sanguines est abaissé :

24.000 (Nicolas, Gaté, Lebœuf).

40.000 (Florand, Nicaud et Froment).

68.000 (Féron et Wdooghe).

Evolution. — Confrontant les diverses observations qui suivent, nous voyons qu'au syndrome hémorragique s'ajoute un syndrome hémophilique.

L'arrêt ou la diminution de l'hémorragie influence favorablement l'évolution. C'est donc cette dernière qui, par son intensité, règle et donne le pronostic de la maladie.

L'étude de la formule sanguine est d'une grande utilité et permet de suivre pas à pas la progression de la maladie, soit vers la guérison, en montrant l'augmentation progressive du nombre d'hématies, la présence de l'anisocytose, de la poïkilocytose, soit vers la mort, marquant alors l'ébauche d'une anémie pernicieuse qui, du fait de la fin rapide du malade, n'a pas eu le temps de s'affirmer.

OBSERVATIONS

BOUTELIER (1920, Thèse Paris)

Femme de 40 ans.

Première série de novarsenobenzol. Pas d'accident.

Deuxième série. Après la sixième injection de novarsénobenzol :

Quelques *prodromes* : nausées, vomissements, frissons, céphalées.

Puis, purpura de la muqueuse buccale.

Trois jours après, purpura sur les genoux, les flancs, les bras, les joues et la voûte palatine. Gingivorragies.

Après cessation des accidents et dix mois d'interruption de traitement, on recommence à nouveau le traitement. Après la quatrième injection, la malade fait un purpura généralisé avec métrorragies et gingivorragies.

Dès trois jours, tout se rétablit, sauf les métrorragies qui persistent.

Examen du sang :

Globules rouges.....	5.440.000
Globules blancs	6.200
Mono	20 %
Poly	63 %
Lympho	25 %

Temps de coagulation : 10 à 12 minutes en tube capillaire.

GEORGIADÈS (Thèse Paris 1924, 8^e, n° 423)

(4 observations)

PREMIÈRE OBSERVATION

Homme, 22 ans.

Première série de novarsénobenzol bien supportée.

Deuxième série est commencée ; à la septième injection, le malade a de la céphalée et présente des gingivorragies. Malgré le traitement par l'hémostyl, le purpura apparaît. Les gingivorragies persistent plusieurs jours.

Deux examens du sang ont été pratiqués :

Le premier :

Hématies : 1.002.500.

Hémoglobine : 50 %.

Leucocytes : 4.000.

Valeur globulaire : 2,5.

L'anisocytose et la poïkilocytose ont été constatées à cette époque.

Formule leucocytaire :

Neutro	42
Baso	1
Grands mono	2
Moyens mono.....	38
Lympho	14
Ortho-basophiles	2
Forme de transition	1

Temps de saignement, 5 minutes.

Le deuxième :

Hématies : 2.000.000.

Hémoglobine : 70 %.

Leucocytes : 4.500.

Anisocytose.

Poïkilocytose.

Formule leucocytaire :

Neutro	56
Baso	1
Eosino	4
Grands mono	4
Moyens mono.....	18
Lympho	10
Ortho-basophiles	2
Formes de transition.....	2

Temps de saignement : 5 minutes.

Le malade guérit complètement.

2^e OBSERVATION

Femme, 43 ans.

Entre dans le service pour éruption purpurique dans les jambes, très généralisée. Cette éruption est apparue après la troisième injection de la troisième série. Après trois semaines d'affaiblissement et de troubles digestifs, le purpura apparaît, accompagné de gingivorragies. En huit jours, tout disparaît, pour reparaître sans cause quinze jours après.

Examen du sang :

Hématies : 3.200.000.

Hémoglobine : 72 %.

Leucocytes : 7.500.

Formule leucocytaire :

Poly	61
Grands mono	5
— Moyens mono.....	20

Temps de saignement : 3 minutes.

Guérison complète.

3° OBSERVATION

Femme, 42 ans.

Une série de novarsénobenzol bien supportée.

Une deuxième série est instituée. A la quatrième injection, malaises, frissons, et trois jours après apparaît purpura à petits éléments sur les mains, les épaules, la poitrine. Deux jours après, elle a eu des gingivorragies, d'un sang fluide, qui ont duré quatre jours. La malade ayant été mise au repos et le traitement ayant été suspendu, elle guérit en sept jours.

Examen du sang :

Hématies : 3.400.000.
Leucocytes : 8.400.
Hémoglobine : 85.
Valeur globulaire : 1,25.
Pas d'anisocytose.
Pas de poikilocytose.

Formule leucocytaire :

Neutro	58
Eosino	33
Baso	1
Moyens mono	33
Grands mono	6

Temps de saignement : 13 minutes.

Temps de coagulation : 50 minutes.

Résistance globulaire normale.

4^e OBSERVATION

Homme de 26 ans.

Une première série d'injections de novarsénobenzol a été bien supportée.

Une deuxième série d'huile grise.

Une troisième série de novarsénobenzol.

Le Wassermann étant positif, on fait une quatrième série.

A la septième injection, un purpura apparaît avec stomatorragies et hémorragies rectales abondantes. Le purpura se généralise, tandis que les hémorragies intestinales et stomacales s'aggravent ; une ecchymose sous-conjonctivale dans l'œil droit apparaît.

Tout disparaît dans les cinq jours.

Examen du sang :

Hématies : 3.250.000.

Leucocytes : 10.000.

Hémoglobine : 80 %.

Hématoblastes : 105,510.

Pas de poïkilocytose.

Pas d'anisocytose.

Formule leucocytaire :

Neutro	79
Baso	1
Eosino	1
Moyens mono.....	10

Grands mono	2
Lympho-mono	2
Formes de transition.....	4

Temps de saignement : 52 minutes.

Temps de coagulation : 30 minutes.

FEROND ET WYDOOGHE (Bruxelles Médical, oct. 1922)
(3 observations)

Homme de 22 ans.

Une première série de novarsénobenzol et deux de sulfarsénol intraveineuses sont bien supportées. A la huitième injection de la troisième série, le malade présente des frissons et accuse des douleurs articulaires et lombaires ; en même temps, apparaît un léger purpura.

Le malade reçoit ensuite trois injections de néosalvarsan. Il fait un purpura avec gingivorragies.

Après trois mois de repos, on commence une quatrième cure au métarsénobenzol. A la suite de la troisième injection, violents maux de tête, fièvre, température élevée.

On remplace le métarsénobenzol par le sulfarsénol. Le malade présente de petites taches de purpura et de l'hémorragie des gencives après chaque injection. Ces phénomènes disparaissent au bout de quelques jours. Dans la suite, le malade est soigné par des injections intramusculaires de 132 Pomaret, sans présenter d'accidents.

Examen du sang :

Globules rouges (avant l'injection) : 4.600.000.

Après l'injection (deux heures) : 3.000.000.

Leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

Hypercoagulation immédiatement après l'injection, suivie le lendemain par de l'hypocoagulation.

2^e OBSERVATION

Homme, 35 ans.

Première cure au sulfarsénol intraveineux, donnant au malade un ictère léger.

Une deuxième cure au novarsénobenzol et une troisième au sulfarsénol ne donnent lieu à aucun incident.

La quatrième cure de sulfarsénol intraveineux provoque l'apparition d'un purpura hémorragique sur les membres et les muqueuses.

La voie intramusculaire fait apparaître également des taches noires sur la muqueuse des lèvres, les gencives sont tuméfiées. A l'endroit de la piqure, il y a une coecarde (phénomène d'Arthur).

On est ainsi amené chez ce malade à abandonner successivement les injections intraveineuses et intramusculaires.

Amené à essayer le 132 Pomaret par voie intramusculaire, on n'obtient aucun phénomène d'intolérance.

Examen du sang :

Globules rouges : 4.800.000.

Hémoglobine : 74 %.

Inversion de la formule leucocytaire.

54 % de granuloïdes.

56 % de lymphoïdes.

3^e OBSERVATION

Femme, 30 ans, aucune tare hémogénique.

Première cure, rien d'anormal (sulfarsénol intraveineux).

Deuxième cure : apparition d'une crise nitritoïde suivie d'un purpura discret. Repos pendant huit mois.

Nouvelle cure, suivie de nouvelles crises nitritoïdes avec purpura hémorragique et épistaxis. Le purpura siège sur les membres inférieurs et à la face interne des joues et sur la langue.

Ce purpura hémorragique disparaît ensuite progressivement. La malade est laissée au repos vingt jours, au bout desquels on choisit la voie intramusculaire (sulfarsénol). Du purpura apparaît sur les membres et sur les muqueuses.

L'examen du sang montre une leucopénie intense (globules blancs tombant de 5.000 à 1.730 par mmc.), avec inversion de la formule leucocytaire. Le lendemain, la malade fait un épistaxis.

Globules rouges.....	4.500.000
Globules blancs	2.500

Hypocoagulation. Temps de saignement augmenté.

Les plaquettes sanguines tombent de 168.000 à 68.000 deux heures et demie après l'injection.

Irrétractilité du caillot.

DAVIOT (Thèse Paris 1923, n° 264)

Homme, 46 ans.

Entré à l'hôpital pour troubles nerveux. B. W. positif. Reçoit une série de novarsénobenzol de 10 injections en décembre 1922. Pas d'accident.

En février et mars suivants, on refait une nouvelle série de novarsénobenzol, et, dans la nuit qui suit la dernière injection, le malade voit apparaître des bulles sanguinolentes à la face interne des joues, puis suivent des gingivorragies. Le lendemain, il présente d'innombrables petites taches purpuriques sur les membres, sur les joues. Les urines sont rouge noir, il y a du maelena

dans les selles. Le malade a présenté une petite hémoptysie.

Puis, les jours suivants, surviennent des élancements douloureux à la face externe de la jambe droite ; les articulations du genou et du pied sont douloureuses du même côté.

Peu à peu, les taches purpuriques s'effacent, laissant encore quelques marques brunâtres après le douzième jour. Le maelena et les douleurs existent seuls encore.

Un examen du sang a donné les résultats suivants :

Temps de saignement	45 minutes.
Temps de coagulation	4 minutes.
Globules rouges.....	4.350.000
Globules blancs.....	2.740

FLORENT, NICAUD, FROMENT

(Soc. Méd. des Hôp., Paris 1922, p. 1266)

Femme de 51 ans.

Reçoit six injections de novarsénobenzol intraveineux.

Après ce traitement, elle présente des céphalées, des frissons, un état nauséux, avec purpura des membres inférieurs et des muqueuses. Hémorragies nasales et gingivales.

Terminaison par guérison.

Examen du sang :

Globules rouges : 2.480.000. (Ils étaient de taille inégale, en raquette et en bâtonnet.)

Hémoglobine : 40 %.

Globules blancs : 4.000 (formule leucocytaire normale).

Hématoblastes : 40.000.

Temps de coagulation : 4 minutes.
Temps de saignement : 65 minutes.
Irrétractilité complète du caillot.

ESBACH (1919)

Femme de 42 ans.
Traitée par novarsénobenzol : 0,30, 0,30, 0,45, 0,45.
Hémorragies buccales, gingivales et vaginales.
Terminaison : guérison.
Temps de coagulation : 45 minutes.
Irrétractilité du caillot.

NICOLAS, GATÉ, LEBŒUF

(Ann. de Dermatologie et de Syphilis, décembre 1923)

Homme de 22 ans.

Quatre injections de novarsénobenzol : ictère.

Quatre injections de novarsénobenzol. Le malade présente un purpura disséminé avec prédominance aux membres inférieurs qui disparaît peu à peu.

Une série de matarsénobenzol est faite. A la quatrième injection intraveineuse : fièvre, céphalée, nausées, stomatorragies durant quinze jours, puis gingivorragies, épistaxis, hématuries. En même temps apparaît du délire avec agitation. Pâleur extrême.

Le malade meurt.

Examen du sang :

Globules rouges	4.860.000	3.410.000
Globules blancs	2.000	1.500

Formule leucocytaire :

Mono	34
Poly	5
Lympho	34

Plaquettes sanguines : 24.000.

Temps de coagulation : 16 minutes.

Temps de saignement : 45 minutes.

Irrétractilité du caillot.

MAJOCCHI

(Giornale Italiano de Dermatologia et Sifilogia,
tome LXVI, fascicule 2, avril 1925)

Femme de 39 ans. Syphilis secondaire.

Reçoit quatre injections de calomel assez bien tolérées, puis 0 gr. 10 de néosalvarsan. Deux heures après, dans le train, la malade perdit connaissance ; elle put cependant continuer son voyage.

Pendant cinq jours, elle put se livrer aux travaux du ménage, puis elle présenta une érythodermie généralisée accompagnée de fréquents accès angineux. Dix-huit jours plus tard, elle présente un purpura hémorragique qui entraîne la mort en trois jours.

Autopsie. — Hémorragies sur la peau, les muqueuses et les viscères. Epanchement séro-hémorragique des cavités crânienne, pleurale et péritonéale, véritable dissolution du sang ; existence d'une néphrite ancienne et dégénérescence graisseuse du foie.

PURPURA HÉMORRAGIQUE

AVEC ANÉMIE APLASTIQUE

Les caractères descriptifs de la forme qui précède peuvent s'appliquer au purpura hémorragique avec anémie aplastique. Le type seul de l'anémie est différent ; il est surtout plus marqué.

Ici, le syndrome purpurique est toujours grave. Il est quelquefois précédé de petites manifestations hémorragiques d'alarme. Parfois, le syndrome hémorragique grave se manifeste d'emblée et très rapidement s'installe. Il se caractérise par des hémorragies cutanées à type de pétéchies, de larges plaques ecchymotiques, et surtout par des hémorragies des muqueuses (gingivorragies, épistaxis, stomatorragies, hématémèses, parfois hémorragies rétiniennes).

Se surajoutant à ce syndrome, et parfois le dominant, nous constatons une anémie intense.

Le malade est pâle, somnolent, d'une asthénie extrême, il présente de l'hypotension artérielle ; le pouls est accéléré. La température est souvent élevée.

Examen du sang

Le nombre des globules rouges diminue progressivement d'un examen à l'autre :

3.200.000 et 2.500.000 (Rabut et Oury).

2.360.000 et 1.800.000 —

1.500.000 et 1.200.000 (Vedel et Giraud).

1.601.000 (Labbé et Langlois).

1.800.000 (Chatellier).

Il n'existe aucune déformation globulaire. La poïkilocytose et l'anisocytose manquent constamment, mais le caractère essentiel de ce type est l'absence d'hématies nucléées.

Globules blancs. — Le nombre des globules blancs est fortement diminué et tombe parfois au-dessous de 1.000.

Le nombre des neutrophiles est souvent inférieur à 55 %.

Il y a prédominance de mononucléaires.

Globules blancs : 800 et 1.000 ; Neutro : 51. —
Globules blancs : 1.200 et 1.500 ; Neutro : 55. (Rabut et Oury.)

Globules blancs : 5.000. (Vedel et Giraud.)

Globules blancs : 4.650 ; mononucléaires : 35. (Labbé et Langlois.)

Globules blancs : 4.000 ; mononucléose . (Chatellier.)

Hématoblastes. — Le nombre en est très diminué : 50.000 et 60.000. (Rabut et Oury.)

Queleques rares plaquettes. (Chatelier.)

La résistance globulaire est souvent abaissée.

Le temps de saignement est augmenté :

1 h. 05 (Rabut et Oury).

26 minutes (Vedel et Giraud).

60 minutes (Labbé et Langlois).

La coagulation est retardée ; le caillot est irrtractile.

En résumé, nous retrouvons dans les observations qui suivent les caractères de l'anémie aplastique donnés par M. Aubertin : absence de poïkilocytose, de polychromatophilie ; abaissement du chiffre leucocytaire et du taux des polynucléaires ; absence de myélocytes, d'éosinophiles et de globules rouges nucléés, et enfin irrtractilité du caillot.

RABUT ET OURY (Presse Médicale, 1922)

PREMIÈRE OBSERVATION

Homme atteint de tabès.

Première série de novarsénobenzol (total : 3 gr. 15) : pas d'accident et légère amélioration des troubles de la marche.

Deuxième série de novarsénobenzol (total 3 gr. 15) : l'amélioration persiste, mais très légère. Une troisième série est commencée. A la cinquième injection, trois heures après la piqûre, le malade fait une gingivorragie. Le lendemain, il présente sur les téguments et les mu-

queuses du purpura ; un large placard ecchymotique occupe la muqueuse jugale droite. On note une hémorragie sous-conjonctivale de l'œil gauche.

Les jours suivants, nouvelles gingivorragies. Le malade a trois hématomèses et une hématurie.

Le purpura pâlit dans la suite ; la température est à 38°, le pouls à 110. Le malade meurt dans un état d'asthénie extrême.

Examen du sang

Premier examen :

Globules rouges.....	3.200.000
Globules blancs.....	800 et 1.200
Globulins	50 à 60.000

Formule leucocytaire :

Poly neutro	51
Poly baso	0
Eosino	0
Moyens mono.....	30
Grands mono	19

Hémoglobine : 75 %.

Temps de coagulation : 25 minutes.

Temps de saignement : 15 minutes.

Coagulation plasmatique avec irrétractilité du caillot.

Dans un deuxième examen :

Globules rouges.....	2.500.000
Globules blancs.....	1.00 à 1.200

Hémoglobine : 70 %.

Examen nécropsique

Foie : 1950, un peu mou, jaune safran.

Rate : très pâle.

Estomac : renferme de nombreux caillots de sang ; sa paroi, très épaissie, présente en de nombreux points des zones ecchymotiques ; en quelques places, des taches noires d'infarctus gastrique.

Reins : petits reins blancs, sclérosés, pesant chacun 110 gr.

Surrénales : apparence normale.

Poumons : nodules caséeux sclérosés au sommet gauche ; œdème pulmonaire de la base droite.

Examen histologique

Rate. — Présence de lymphocytes embryonnaires et adultes très nombreux. Réaction myélocytaire nette, réaction macrophagique peu intense. Pas de polynucléaires.

Foie. — Trabécules hépatiques hyperplasiés et espacés. Infiltration intertrabéculaire généralisée à toute la glande.

Reins. — Congestifs, quelques petits foyers diapédétiques ; artères glandulaires thrombosées, athérome des grosses artères.

Estomac. — Destruction de la couche endothéliale. Infiltration lymphocytaire très nette des espaces interglandulaires.

2^e OBSERVATION

Homme, 48 ans. Chancre syphilitique. —

Première série de novarsénobenzol (total : 4 gr. 50).

Un peu de céphalée après la deuxième injection.

Deuxième série de novarsénobenzol après un mois de

repos. Après la dernière injection, le malade a un épistaxis rebelle à un tamponnement et résistant à une série de cautérisations. Une thérapeutique générale par l'hémostyl et le chlorure de calcium reste sans effet.

L'état général du malade s'aggrave, la température s'élève à 39°. Quelques ecchymoses apparaissent sur la peau et sur la paupière gauche.

Après une amélioration très légère consécutive à deux transfusions, le malade meurt dans le coma.

Examen du sang

Premier examen :

Globules rouges	2.360.000
Globules blancs.....	1.200

Hémolyse partielle : 45 (légère augmentation de la R. G.).

Hémolyse totale : 35.

Pas d'autolysines.

Deuxième examen :

Globules rouges.....	1.800.000
Globules blancs	1.500
Plaquettes	60.000

Formule leucocytaire :

Neutro	55
Lympho	14
Grands et moyens mono	31

Temps de coagulation : 45 et 27 minutes.

Temps de saignement : 30 minutes et 1 h. 05.

Coagulation plasmatique avec irrétractilité du caillot.

VEDEL, GIRAUD, Mlle GIRIAUD

(Société Médicale des Hôpitaux, Montpellier, 1923,

IV, p. 417)

Homme de 35 ans, paludéen.

Trois séries de novarsénobenzol intraveineux sont bien supportées.

Quarante-trois jours après la dernière injection, apparaissent des taches purpuriques lenticulaires sur tout le corps, sauf la face.

En même temps, le malade présente des épistaxis, des gengivorragies répétées.

Les fonctions digestives sont peu troublées ; pas de nausées, de vomissements, de diarrhée. Les selles sont molles et de coloration normale. Pas de maelena.

Le foie n'est pas douloureux ; la rate n'est pas perceptible. Le pouls est rapide (120) ; pas de souffle cardiovasculaire. Pas de troubles respiratoires.

Pas de céphalée, ni de trouble sensoriel, ni de trouble nerveux.

L'anémie est intense ; il présente une teinte ictérique des téguments et des muqueuses. Les sclérotiques sont jaunes. Peu à peu, la dyspnée d'effort s'installe, la température est à 39°4.

Les jours suivants, la température ne cède pas, les hémorragies se poursuivent, et, malgré les traitements successifs mis en œuvre (injection de sérum de cheval et de chlorure de calcium, transfusion de 450 cc. de sang), le malade meurt.

Examen des urines (1.600 pro die) : légèrement albumineuses et contenant un excès d'urobiline.

T. A. 15-9 au Vaquez.

Examen du sang :

Globules rouges : 1.500.000 — 1.200.000.

Hémoglobine : 80 %.

Globules blancs : 5.000.

Formule leucocytaire :

Mono	7
Poly	33
Lympho	57

Temps de coagulation : 18 minutes.

Temps de saignement : 26 minutes.

Irrétractilité du caillot.

LABBÉ ET LANGLOIS

(Société Méd. Hôp. de Paris, 25 juillet 1925)

Femme de 25 ans, ayant reçu six injections de novarsénobenzol.

La quatrième donne réaction (purpura aux membres et aux épaules).

Cinquième et sixième injections : mêmes réactions.

Hémorragies continuant et s'aggravant.

Signes généraux. — Asthénie, pâleur, souffle anémique, température, pouls accéléré.

Terminaison. — Malgré injection d'eau peptonée à 5 %, les hémorragies continuent. La malade meurt.

Examen du sang :

Globules rouges 1.601.000

Globules blancs 4.650

Formule leucocytaire :

Mono	35
Poly	30
Lympho	25

Temps de coagulation : 19 à 60 minutes.

Temps de saignement : 60 minutes.

Irrétractilité du caillot.

A. patho. : Hypertrophie du foie.

CHATELLIER

(Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphilis, 1923, p. 51)

Homme de 60 ans.

Reçoit cinq injections intraveineuses de novarséno-benzol, bien supportées. La cinquième injection donne un purpura généralisé. En même temps, apparaît une large ecchymose au pli du coude, au niveau du lieu de l'injection.

A la suite de l'extraction d'une dent, le malade fait une gingivorragie persistante.

Fièvre à 39°5. Pouls : 120. Stomatorragies.

Malgré le traitement par l'hémostyl et la transfusion, le malade meurt dans le coma.

Examen du sang :

Globules rouges.....	1.800.000
Globules blancs.....	4.000

Anisocytose.

Prédominance des mononucléaires.

Quelques rares plaquettes sanguines.

ANÉMIES APLASTIQUES (AVEC OU SANS PURPURA)

Il nous a paru intéressant de séparer de la forme qui précède une série d'observations qui, à un examen rapide de l'ensemble des symptômes présentés par les malades, semblent s'y rattacher. Cette division peut paraître un peu superficielle, l'opportunité peut tout de même en être discutée.

Dans cette catégorie de faits, l'anémie domine nettement le tableau ; elle est parfois primitive, parfois elle existe seule à l'exclusion de tout symptôme hémorragique.

Dans le cas que nous avons observé dans le service de M. Aubertin à Saint-Louis, il a été noté avec soin que les personnes vivant auprès du malade avaient remarqué, quatre ou cinq mois avant les accidents hémorragiques, que ce dernier était pâle ; lui-même se sentait fatigué. Un examen de sang fait à cette époque aurait peut-être déjà montré des modifications de la formule sanguine. Nous ne pouvons que regretter que le malade ne soit entré à l'hôpital dès les premiers malaises, car cet examen aurait été fait.

L'observation publiée par Deroide est plus frappante. Un homme, à la suite d'un traitement par l'arsénobenzol, présente les signes d'une anémie intense, sans purpura ni hémorragie, qui entraîne la mort dans un très bref délai.

Dans les autres observations, l'anémie intense d'emblée apparaît en même temps que les hémorragies.

Epistaxis rebelles accompagnés d'une pâleur très marquée (Feinberg) ; lividité de la face coïncidant avec la présence de larges ecchymoses et des pétéchies sur le tronc et les membres (Emile Weil et Isch-Wall) ; teint pâle et cirieux chez un malade ayant un purpura généralisé sans hémorragies (De Massary) ; accidents hémorragiques et anémie intense chez deux jeunes femmes examinées par Gorke ; tels sont les premiers symptômes que présentent les malades dont nous rapportons l'observation.

Examen clinique

La pâleur, nous venons de le voir, est un symptôme primitif ; l'asthénie est très marquée, une céphalée très tenace existe souvent. La température, rapidement élevée, oscille entre 38°5 et 39°5. Le pouls est rapide. On note parfois l'existence d'un souffle extracardiaque.

L'ictère a été constaté par Emile Weil et Isch-Wall chez leur malade.

Les deux malades de Gorke présentaient une angine avec nécrose des amygdales.

Il a été noté : la présence de ganglions douloureux sous-maxillaires (Aubertin) ; des ganglions dans l'aisselle, les creux sus-claviculaires et les régions inguinales (Deroide).

Examen hématologique

La diminution des globules rouges est très importante :

1.090.000 (Aubertin).

1.000.000 (Weil et Isch-Wall).

1.200.000 (Gorke).

800.000 (Feinberg).

Absence d'hématies nucléées, de poikilocytose et d'anisocytose (Aubertin, Gorke).

Globules blancs. — La leucopénie est parfois intense :

2.500 (Citron et Hirschfeld).

500 (Weil et Isch-Wall).

1.600 (Feinberg).

2.000 (Gorke).

3.200 (Aubertin).

La lymphocytose a été signalée par Gorke et Isch-Wall.

L'absence d'éosinophiles par Aubertin.

Une diminution considérable des plaquettes sanguines à 16.000 est notée par Gorke, Citron et Hirschfeld.

Evolution

Elle est presque toujours fatale. Nous retrouvons cependant deux cas se terminant par la guérison : celui de Weill et Isch-Vall après quatorze transfusions et un cas de Citron et Hirschfeld.

Anatomie pathologique

Quatre examens nécropsiques ont été faits :

Moelle. — Moelle fémorale sans signes de régénération.

Moelle costale atrophique (Citron et Hirschfeld).

Moelle osseuse blanc jaunâtre (Feinberg).

Rate. — Rate énorme (De Massary).

Rate pâle, mais normale (Feinberg).

Foie. — Dégénérescence graisseuse (Citron et Hirschfeld, Aubertin).

Reins. — Légère hypertrophie (Aubertin).

Surcharge sidérosique (Citron et Hirschfeld).

Hémorragies viscérales. — Pétéchies au niveau : méninges, myocarde, reins, muqueuse utérine, plèvre (Feinberg).

Pâleur du myocarde (Aubertin).

OBSERVATION

prise dans le service de M. Aubertin, à Saint-Louis

P... Louis, 33 ans, entre à l'hôpital le 13 octobre 1925, pour des hémorragies gingivales, fatigue générale et anémie.

En 1918, étant prisonnier en Allemagne, P... eut un chancre induré de la verge. Il s'évada à ce moment, arriva en France un mois après et fut hospitalisé à Troyes.

On lui fait un traitement de novarsénobenzol, contrôlé par des réactions sérologiques. Le Wassermann étant négatif, le malade sort de l'hôpital après un séjour de six semaines.

Depuis cette époque, il n'a présenté aucun accident spécifique. Il n'a jamais suivi de traitement régulier, mais il a continué à se soigner lui-même sans contrôle médical.

Ancien infirmier, il se fait, à chaque changement de saison, deux injections intraveineuses de novarsénobenzol de 0 gr. 15 et 0 gr. 30.

A deux reprises différentes, en 1920 et 1922, un « bouton » étant apparu sur la verge, il se fait une série complète de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, à raison d'une injection par semaine.

Toutes ces piqures ont été très bien supportées.

Il y a deux mois, le malade remarque, au niveau de la cicatrice du chancre, un nouveau « bouton ». Il pratique alors trois injections hebdomadaires de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45. Le bouton disparaît, il cesse les piqures et prend deux comprimés par jour de tréparsol et de narsénol.

Trois semaines après la dernière injection de novarsénobenzol, débutent les accidents hémorragiques, soit quinze à vingt jours avant l'entrée à l'hôpital. Mais, en réalité, depuis quatre ou cinq mois, le malade se sentait fatigué, et son entourage avait remarqué qu'il était légèrement pâle. Il avait néanmoins continué son travail.

Donc, il y a trois semaines, étant au repos chez lui, le malade sent brusquement sa bouche se remplir de sang. Il se couche, et, mettant l'accident sur le compte de la spécificité, il se fait immédiatement 0 gr. 15 de novarsénobenzol.

L'hémorragie persiste les jours suivants ; il continue la série par des injections de 0 gr. 30, 0 gr. 45 et 0 gr. 60 toutes les quarante-huit heures.

Mais, peu à peu, l'état général s'aggrave, la pâleur augmente rapidement. Il souffre d'une céphalée intense, se sent fiévreux. Des sueurs abondantes apparaissent. D'autre part, après la dernière piqûre de 0 gr. 60, il remarque des taches rouges sur ses membres inférieurs. Il cesse alors tout traitement.

A son entrée, le malade est d'une pâleur extrême ; les lèvres, les muqueuses, les ongles sont complètement décolorés.

L'hémorragie gingivale persiste sous forme de salive abondante, filante, rosée, que le malade rejette continuellement. Extrêmement las, il se plaint d'une céphalée marquée et de douleur rétrosternale.

La température oscille entre 38°5 le matin et 39°5 le soir.

Les gencives saignent au moindre contact et sont recouvertes d'un enduit brunâtre, sanguinolent, extrêmement fétide. L'amygdale gauche est légèrement tuméfiée, mais non ulcérée. On sent, dans les régions sous-

angulo-maxillaires, des ganglions douloureux de la grosseur d'une noisette. Adénopathies en rapport avec l'affection buccale. Aucune autre adénopathie, du reste, n'est perceptible.

Sur les membres inférieurs, on note la présence de quelques taches purpuriques, lenticulaires, peu nombreuses.

A l'auscultation du cœur, on entend un léger souffle extracardiaque para-apexien.

Le pouls est à 116.

T. A. : 13-5 au Vaquez.

La tension veineuse à 10.

Le foie n'est pas augmenté de volume.

La rate n'est pas perceptible.

Les poumons, le système nerveux sont normaux.

Les urines sont abondantes (1.500 à 2.000 cc.), contiennent des traces d'albumine et une quantité appréciable d'urobiline.

Notons que dans les antécédents du malade rien n'est à signaler, à part un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 13 ans.

Il n'a jamais présenté d'accident hémorragiques. Ses parents, âgés de 68 et 50 ans, sont bien portants ; il a quatre frères et une sœur en bonne santé.

Examen du sang, à l'entrée

Coagulation. — 1 h. 10, à type plasmatique.

Dès le début, sédimentation des globules rouges ; le sérum reste légèrement teinté.

Temps de saignement. — Au bout de 30 minutes, l'écoulement persiste et est arrêté artificiellement.

Globules rouges.....	1.090.000
Globules blancs	3.300
Hémoglobine	45 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	30
Mononucléaires	34
Lymphocytes	26
Grands mono	10
Eosinophiles	0
Mastzellen	0
Gl. nucléées	0

Le 14 octobre, on fait une injection intramusculaire de :

- 20 cc. de sang de sa femme ;
- 20 cc. d'hémostyl.

Le 15 octobre, l'hémorragie a diminué ; la même thérapeutique est pratiquée que la veille, et le lendemain l'hémorragie a cessé.

Les 17 et 18 octobre, l'état général est le même. On fait 20 cc. d'hémostyl.

Le 19 octobre, le malade est prostré, ne répond plus aux questions posées. Nouvelle injection de 20 cc. de sang.

Le 20 octobre, le malade meurt, à 9 heures du matin.

Autopsie le 21 octobre 1923

Foie. — 1.750 gr., légèrement muscade, présente une dégénérescence graisseuse marquée.

Rate. — 150 gr., normale.

Reins. — Un peu hypertrophiés, pesant l'un 220 gr., et l'autre 240 gr. ; ils sont pâles à la coupe.

Surrénales. — Normales.

Cœur. — Est gros ; pèse 590 gr. Le péricarde est très adhérent ; la symphyse est totale. Les valvules sont normales. Le myocarde est pâle.

Poumons. — Sont normaux, ne présentent pas de lésions bacillaires (légère quantité de liquide dans les deux plèvres).

Pas d'adénopathie.

Examen histologique

Moelle osseuse sans signe de régénérescence.

Foie. — Dégénérescence graisseuse notable et surcharge pigmentaire localisée dans région centro-lobulaire qui présente des signes de dégénérescence et est en voie d'atrophie.

Rate. — Surcharge pigmentaire macrophagique très marquée, sclérose de la pulpe, atrophie des corpuscules de Malpighi.

Myocarde légèrement sclérosé.

J. DEROIDE

(Soc. Méd. Hôp., Paris, 1922, p. 1460)

Homme, 42 ans, agent de la Compagnie du Nord, tabétique.

Il avait reçu en 1917 dix piqûres de calomel, mal supportées.

En 1918-19 : trois séries intraveineuses de 0 gr. 50,

0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90 de novarsénobenzol.

En 1920 : deux séries semblables.

En 1922 : en mars et avril, deux injections par semaine de 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

Le malade, à cette époque, présente les signes d'une anémie intense : pâleur cireuse des téguments, décoloration complète des conjonctives et de toutes les muqueuses, bourdonnements d'oreilles, essoufflement.

Ni la rate ni le foie ne sont augmentés de volume. On sent quelques ganglions lymphatiques dans l'aisselle, les creux sus-claviculaires et les régions inguinales.

Pas de purpura. Le sang est très pâle (30 % d'hémoglobine). Il est très fluide. Pas d'augmentation du temps de saignement. Aucun autre examen hématologique n'a pu être fait. Le malade n'a jamais présenté d'épistaxis ni d'hémorragie viscérale.

La mort survient malgré trois transfusions de sang citraté.

FEINBERG, de Chicago

(Journal of the Americ. Med. Assoc., 11 mars 1922)

Femme de 40 ans, atteinte de syphilis du foie.

Traitée pendant un an par mercure et iodures.

Puis elle reçoit en six mois vingt-six injections d'arsénobenzol. Seule réaction : léger ictère.

Bientôt après, la malade présente des épistaxis graves ; en même temps, elle devient très pâle et ses forces déclinent ; puis surviennent des hémorragies au niveau des gencives, du vagin et du rectum.

L'examen hématologique, fait un mois et demi après le début de la maladie, montra :

Globules rouges	880.000
Globules blancs.....	1.600
Taux de l'hémoglobine.....	15 %

Absence de globules blancs anormaux. (Les érythrocytes ne différaient guère de ceux du sang normal.)

Dix jours après son admission, la malade succombe.

A l'autopsie

Hémorragies pétéchiales au niveau des méninges, plèvre, myocarde, reins, muqueuse utérine.

Deux kystes hémorragiques dans ovaire droit.

Rate pâle, mais normale.

Moelle osseuse blanc jaunâtre ; diminution marquée du nombre des érythroblastes et myélocytes.

ÉMILE WEIL ET ISCH-WALL

(Soc. Méd. des Hôp., Paris, novembre 1912, p. 1424)

Femme, 30 ans.

A la suite d'un chancre induré des petites lèvres, elle est d'abord traitée par le mercure, puis par le novarsénobenzol. Elle reçoit ainsi successivement 10 gr. 15, 10 gr. 30, 10 gr. 45. Vingt jours après la dernière injection, un ictère apparaît qui dure une quinzaine de jours. Un nouveau traitement par le novarsénobenzol est institué deux mois après, à la suite duquel elle présente quelques légers signes d'intolérance. Une troisième série de novarsénobenzol est suivie quelques jours après d'un

syndrome hémorragique et d'une anémie à marche rapide. En une semaine, les globules rouges tombent de 2.260.000 à 1.000.000. L'examen du sang ne montre pas trace de tendance à la réparation : on note des chiffres leucocytaires de 500, avec prédominance de lymphocytes et une diminution des éléments granuleux.

Le teint est anémique, livide, légèrement subictérique. De larges ecchymoses et des pétéchies se trouvent sur le tronc et les membres. La malade a des métrorragies abondantes. Le pouls est à 72, la tension à 13-5,8.

Cœur érélique, deuxième bruit claqué.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal, régulier et non douloureux.

L'état de la malade déclinait rapidement et présentait des signes d'anémie bulbaire : hoquet, vomissements invincibles, tendance syncopale ; pouls à 120, petit et irrégulier.

Grâce à la transfusion sanguine, l'état général se relève, mais le taux globulaire reste très bas.

Pendant quatre mois, ce taux reste inférieur à 1 million.

Enfin, après une dizaine de transfusions, l'hématopoïèse se rétablit et les globules rouges augmentent de façon continue, jusqu'à 4.300.000 après la quatorzième transfusion.

DE MASSARY

Anémie pernicieuse post-arsénobenzolique

(Soc. Méd. Hôp., Paris, 18 mars 1921, p. 400)

— In Comm. Lesné —

Femme, 25 ans.

Entre à l'hôpital pour faiblesse générale, éruption cutanée et fièvre.

Au mois de septembre, elle s'aperçoit qu'elle a un chancre vulvaire. Elle va à Saint-Louis : on pose le diagnostic de chancre induré. Quelques jours après, roséole. Elle est mise alors au traitement par l'arsénobenzol. Le 26 novembre, elle reçoit 60 centigrammes d'arsénobenzol. Quelques heures après, elle se sent mal à l'aise : courbature, fièvre.

Le lendemain : température 40°, courbature, nausées, vomissements, céphalée. La malade est alitée. L'état reste stationnaire les jours suivants. Le 3 décembre, éruption généralisée au tronc et aux membres de taches rouge vif, non papuleuses, du diamètre d'une lentille, extrêmement prurigineuses.

Examen de la malade

1° Etat général. — Malade très faible. Teint pâle et cireux ; conjonctives subictériques.

2° Appareil cardio-vasculaire. — P. : 110 ; pas de souffle. Tension : max. 9 1/2, min. 5.

3° Foie normal et rate énorme.

4° Système nerveux. — Réflexes rotuliens exagérés, trépidation épileptoïde et Babinski bilatéral ; le signe de Kernig est positif.

5° Sang :

Hématies : 2.120.000.

Hémoglobine : 50.

Valeur globulaire : 1,06.

Résistance globulaire : 3,8.

Leucocytes : 4.800.

(Les leucocytes sont normaux.)

Evolution

La malade entre dans le coma le 8 décembre.

Le pouls est à 130. La température à 39°8.

Mort.

Autopsie

Rate énorme.

Méninges très congestionnées.

Capsules surrénales décomposées.

Aucune autre lésion.

La recherche de l'arsenic dans les organes est négative.

H. GORKE

(Münchener Med. Woch., 22 octobre 1922)

Deux jeunes femmes, syphilitiques. L'une reçoit quelques injections d'huile grise, vite abandonnées en raison de l'apparition d'une stomatite, et deux séries de néosalvarsan de 1 gr. 85 chacune ; l'autre est soumise à un traitement mixte.

Chez les deux malades, les accidents sont semblables.

Quelques jours après la fin du traitement, apparaissent des hémorragies multiples : taches purpuriques sur les membres, le tronc, la muqueuse buccale. En même temps qu'une anémie intense, des gingivorragies avec nécrose des amygdales, des hémorragies intestinales et utérines apparaissent.

L'examen du sang montrait une grosse diminution des hématies : 1.200.000, sans signes de régénération sanguine ; absence de globules nucléés, de polychromatophiles, de poïkilocytose.

Leucopénie accusée : 2.000, avec lymphocytose.

Plaquettes sanguines : 16.000.

Temps de saignement allongé.

Caillot irrétractile.

La mort survient en une vingtaine de jours. L'autopsie confirma l'absence de toute activité sanguine formatrice de la moelle osseuse.

J. CITRON et H. HIRSCHFELD

(Medizinische Klinik, tome XXI, n° 22, 29 mai 1925)

Un homme, 35 ans, syphilitique ancien, déjà traité par le néosalvarsan, est soumis, à la suite d'un Wasserman positif, à une nouvelle série de néo.

Après avoir reçu en tout 1 gr. 50, il présente des gingivorragies, du purpura, accompagnant une anémie intense.

Le 11 décembre 1923 :

Globules rouges.....	2.850.000
Globules blancs.....	2.500
Neutro	18
Grands lympho	31
Petits lympho.....	46
Mononucléaires	7

Temps de saignement : 6 minutes.

Irrétractilité du caillot.

Disparition presque complète des plaquettes sanguines.

Le 17 décembre 1923 :

Globules rouges.....	1.520.000
Globules blancs.....	2.900
Neutro	25
Mono	9

Quelques plaquettes sanguines.

Le 31 janvier 1924 :

Globules rouges.....	2.860.000
Globules blancs.....	3.200
Plaquettes sanguines	160.000

Le 5 mai 1925 :

Globules rouges.....	5.200.000
Globules blancs.....	5.600
Plaquettes sanguines	90.000
Neutro	67
Eosino	2
Petits lympho.....	28

La guérison se produit, mais très lentement, en cinq mois.

2° OBSERVATION

La deuxième observation est celle d'un homme âgé de 35 ans, ayant reçu en 1922 trois séries de salvarsan et de mercure (4 gr. de salvarsan par cure).

Ce même malade reçoit, en septembre 1923, une quatrième cure de salvarsan (2 gr. 80), associée au bismo-génol (9 gr. 50). Il interrompt le traitement pour aller en Angleterre.

Il présente alors une grande fatigue, de la pâleur, des

hémorragies gingivales et rétinienes. La température est à 39°6.

Examen du sang

Le 24 novembre 1923 :

Globules rouges : 2.000.000.

Hémoglobine : 25 %.

Globules blancs : 4.218, avec 61 lympho %.

Absence presque complète de plaquettes.

Le 6 décembre 1923 :

Globules rouges : 600.000.

Globules blancs : 2.500, avec 76 % de lympho.

Le malade meurt le 8 décembre.

Autopsie

Moelle fémorale : sans signe de régénérescence.

Moelle costale : nettement atrophique.

Surcharge sidérosique du foie, des reins, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse.

Le malade présentait une tuberculose du rein gauche et de la prostate.

PRONOSTIC

Pour le purpura simple, le pronostic est bénin. Souvent, malgré la continuation du traitement, ces accidents légers disparaissent et le malade guérit complètement.

Il en est de même lorsque, à cette éruption, s'ajoutent des hémorragies minimes des muqueuses, quelques gingivorragies, quelques épistaxis.

Cependant, ces manifestations hémorragiques doivent toujours être considérées comme un symptôme d'alarme.

En effet, ces hémorragies peuvent persister, se montrer rebelles à toute thérapeutique ; nous aurons alors à faire à une forme grave dont le pronostic est toujours sévère. Nous assisterons alors chez ce malade à l'atteinte progressive de l'état général ; la température s'élèvera, l'asthénie sera extrême, on notera de l'hypotension artérielle, des tendances à la somnolence, et peu à peu cet état aboutira au coma et à la mort.

Un facteur de gravité très important, c'est la constatation de l'anémie. Non de l'anémie légère et transitoire que l'on observe souvent au cours du traitement par l'arsénobenzol, mais de l'anémie grave, se traduisant par une pâleur intense des téguments, marquée surtout à l'examen du sang par la diminution constante des globules rouges avec absence complète de signe de régénération sanguine.

Dans cette forme d'anémie, s'accompagnant de tous les signes que nous avons décrits, qui caractérisent l'anémie aplastique, le pronostic est presque toujours fatal. Dans les rares cas de guérison que l'on observe, elle survient très lentement.

Nous ne saurions trop insister, au point de vue du pronostic, sur la nécessité de répéter très fréquemment les examens hématologiques. C'est cet examen qui sera le meilleur indice de l'état et de l'avenir du malade.

PATHOGÉNIE

Les arsenicaux ont une fonction vaso-dilatatrice bien connue. Elle paraît expliquer l'apparition, chez certains individus, d'hémorragies isolées. Il a été en effet signalé des hémoptysies chez des tuberculeux après des injections d'arsénobenzol.

A côté de cette propriété générale des arsenicaux, il est une fonction anti-coagulante propre aux arsénobenzènes.

Cette fonction anti-coagulante a été constatée in vitro par Flandin et Tzank et vérifiée expérimentalement chez l'animal par Launoy, Langlois et Binet. Elle permet de maintenir dans une seringue un liquide fluide susceptible d'être réinjecté, sans danger d'envoyer un caillot dans la circulation. Elle a donné le jour à l'exophylaxie, méthode thérapeutique qui permet d'injecter à un malade son propre sang. Cette méthode a d'ailleurs donné quelques résultats intéressants dans certains accidents d'intolérance immédiate.

Cette fonction explique l'allongement du temps de saignement et le retard de la coagulation observés chez les sujets traités par l'arsénobenzol. Cette durée est variable suivant les individus. La prolongation du temps de coagulation est de deux heures en moyenne. Quelquefois, elle est d'une durée beaucoup plus longue (vingt-quatre heures dans un cas).

Cette action anti-coagulante des arsénobenzènes doit jouer un rôle considérable dans la pathogénie des accidents hémorragiques.

Brulé, Langevin et Marie, étudiant les anémies transitoires au cours du traitement syphilitique par le néosalvarsan, ont montré que, dans les heures qui suivent l'injection, se produit une chute brusque du nombre des hématies. Mais la rénovation sanguine se produit rapidement, si bien qu'à la fin du traitement on note une augmentation du nombre des hématies, qui devient égal ou supérieur au chiffre normal.

Mais, chez des sujets qui, d'emblée, après un traitement arsénobenzolique, présentent un syndrome d'anémie aplastique et dont la formule sanguine ne renferme aucune forme cellulaire indiquant le début d'une régénération rapide, chez ces sujets, on est en droit de se demander s'il n'existe pas une prédisposition individuelle, si ce syndrome d'anémie pernicieuse n'est pas la première manifestation clinique d'une tare organique préexistant de longue date et

se manifestant à l'occasion du traitement par l'arsénobenzol.

Quant à la cause déterminant les accidents, on a d'abord pensé à incriminer l'arsenic. Mais les symptômes présentés par les malades n'étaient nullement comparables à ceux observés dans l'intoxication par l'arsenic.

Ferond et Widooghe, étudiant deux cas de purpura survenus après un traitement par le néosalvarsan et le métarsénobenzol, remplacent ces derniers par le 132 Pomaret, qui ne détermine aucun accident. Ils en concluent que le purpura et les hémorragies sont provoqués par un métabolisme anormal des chaînes latérales sulfurées. Cette affirmation a été combattue par Weil, qui présenta un cas de purpura s'étant produit également avec le 132 Pomaret.

Gorke, rapportant les observations de trois jeunes femmes ayant présenté, après un traitement par l'arsénobenzol, le tableau de l'anémie aplastique, attribue à l'arsenic employé à hautes doses les accidents observés.

L'arsenic ayant à hautes doses, dit-il, une action sur les éléments de la moelle osseuse, action qui contraste avec l'effort stimulant sur l'hématopoïèse qu'il possède à petites doses. Il faut de plus ajouter le pouvoir destructif des noyaux benzéniques sur les leucocytes.

Ce rôle possible du noyau benzénique avait été

entrevu le premier par le professeur Dubreuil. En effet, les syndromes hématiques de la thérapeutique par l'arsénobenzol sont de même nature que ceux que l'on a pu observer dans l'intoxication par le benzène. Là encore, nous retrouvons des accidents à type d'anémie et de purpura.

On y retrouve également un autre élément important : la leucopénie, avec souvent inversion de la formule leucocytaire. De même, la neutropénie, si fréquente dans l'intoxication par le benzol, se retrouve dans les accidents que nous étudions.

Il semble donc que, dans les syndromes hématiques des arsénobenzènes, le rôle principal soit dévolu au noyau benzénique. Le fait n'est pas encore démontré chimiquement et physiologiquement, mais il paraît probable.

TRAITEMENT

On doit d'abord interrompre tout traitement spécifique devant des accidents purpuriques et hémorragiques.

Le repos complet sera ordonné. Il sera fait des examens histologiques à plusieurs jours d'intervalle.

Contre les hémorragies, on peut essayer :

Les injections de chlorure de calcium, la sérothérapie hémopoïétique par voie sous-cutanée, l'hémostyl, les injections intraveineuses de sérum glucosé.

Widooghe et Ferond injectaient à leurs malades 0 gr. 50 de peptone de Witte dans 10 cmc. de sérum physiologique.

Il faut reconnaître que ces diverses thérapeutiques restent souvent sans résultat.

On pourra recourir à la médication martiale.

Comme dans toute anémie grave, l'opothérapie médullaire doit être tentée, tout en sachant qu'il y a peu à espérer d'elle dans l'anémie aplastique.

La transfusion du sang semble encore le meilleur moyen de lutter contre les hémorragies et l'anémie.

On peut employer soit les petites transfusions de sang souvent répétées par voie sous-cutanée, soit la grande transfusion de sang intraveineuse.

De nombreux auteurs préfèrent recourir à la première méthode, la grande transfusion étant souvent mal tolérée.

Weil et Isch-Wall ont obtenu la guérison de leur malade en employant des transfusions répétées et à hautes doses : 500 cmc. de sang avec macération de 100 gr. de foie de porc et ingestion d'adrénaline.

La guérison survenue, on devra bannir désormais tout traitement par l'arsénobenzol chez un individu ayant présenté des accidents de l'ordre de ceux que nous avons décrits. Le traitement anti-syphilitique pourra être poursuivi par le mercure ou le bismuth.

CONCLUSIONS

Le traitement par les arsénobenzènes peut donner lieu à divers accidents :

- 1° Purpura simple ;
- 2° Purpura hémorragique ;
- 3° Purpura hémorragique avec anémie aplastique ;
- 4° Anémie aplastique (avec ou sans purpura).

Purpura simple, se traduisant par de petits érythèmes purpuriques, de petites taches pétéchiales ou ecchymotiques.

Purpura hémorragique, qui peut être bénin. Il existe alors, en plus des éruptions cutanées, quelques petites hémorragies des muqueuses, quelques épistaxis. Il peut être grave ; dans ce cas, les hémorragies persistent, deviennent continuelles et restent rebelles à toute thérapeutique.

Purpura hémorragique avec anémie aplastique. —

Ici, les accidents hémorragiques graves s'accompagnent rapidement d'une anémie à marche rapide, atteignant en peu de temps la forme pernicieuse avec leucopénie, absence dans la formule sanguine de tout indice de régénération et présentant bientôt tous les caractères de l'anémie aplastique.

Dans la quatrième forme, l'anémie est primitive, la pâleur du malade est le premier signe clinique frappant, l'examen hématologique montre d'emblée les caractères de la forme aplastique.

Dans les formes hémorragiques où l'anémie n'est qu'un symptôme accessoire, l'arsenic, par son pouvoir vaso-dilateur et surtout anti-coagulant, doit jouer un rôle très important dans la genèse des accidents.

Mais, dans les variétés s'accompagnant d'une anémie grave, il semble que l'influence du terrain, une prédisposition particulière des individus, peut-être une lésion organique inaccessible à nos moyens actuels d'investigation, doivent être à l'origine de ces phénomènes très graves d'intolérance.

Il semble actuellement que le noyau benzénique doit être incriminé dans les accidents hématiques des arsénobenzènes. Le fait n'est pas chimiquement et physiologiquement démontré, mais il paraît fort probable.

Devant la menace de tels accidents, on devra aban-

donner définitivement tout traitement arsénobenzolique, se réservant de poursuivre la médication spécifique par le mercure ou le bismuth.

Vu : *Le Président de Thèse,*

P. MÉNÉTRIER.

Vu : *Le Doyen,*

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

- Aubertin.* — Les réactions sanguines dans les anémies graves. (Thèse Paris, 1905.)
- Les anémies par anhématopoïèse. *Semaine Médicale*, 15 juillet 1908.)
- La rétraction du caillot et les hémato blastes dans l'anémie pernicieuse. (*Soc. de Biologie*, 14 janvier 1905.)
- Le diagnostic clinique de la eucémie aiguë. (*Journ. Méd. Français*, oct. 1922.)
- Balthazard.* — Arsénisme. (In *Traité de Médecine* de Roger, Widal et Teissier.)
- Boutelier.* — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. (Thèse Paris, 1920.)
- Les éruptions érythmateuses post-arsénicales. (*Gaz. des Hôp.*, 1923, p. 253.)
- Bugg (Ch.) et Folkoff (C.).* — A case of arsenic dermatitis in a child, treated with sodium thiosulphate. (*B. Johns Hopkins Hosp.*, 1924, p. 76.)
- Boggs.* — Salvarsan dans l'anémie pernicieuse. (*Johns Hopkins Hosp.*, Bull. octobre 1913.)
- Chambon.* — Les purpuras aigus hémorragiques post-novarsénobenzoliques. (Thèse Montpellier 1925.)

- Chatellier.* — Purpura arsénobenzolique avec stomatorragie mortelle. (B. Sos. Fr. de Derm. et Syph., 1923, p. 51.)
- Chargin.* — Fixed eruption following arsphenamin medication. (Arch. dermat. a syph., 1924, p. 95.)
- Citron et Hirschfeld.* — Diathèse hémorragique et anémie aplastique. (Medizinische Klinik, tome XXI, n° 22, 29 mai 1925.)
- Daviot (Ch.).* — Les purpuras arsénobenzoliques au cours du traitement de la syphilis. (Thèse Paris, 1923, n° 264.)
- De Massary.* — Anémie pernicieuse post-arsénobenzolique. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 1921, incom. Lesné.)
- Deroide.* — Anémie pernicieuse post-arsénobenzolique. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 1922, p. 1460.)
- Evrard.* — Sur deux accidents hémorragiques graves post-arsénobenzoliques. (Ann. des Mal. vénériennes, 1924, p. 97.)
- Feinberg.* — Anémie aplastique par le novarsénobenzol. (Journ. of the Americ. Med. Assoc., Chicago, 11 mars 1922.)
- Foens.* — Arsenkrebs mit Bemerkungen über anderere kutane Arsenwirkungen. (Dermat., T. 22-23, p. 257.)
- Flandin et Tzank.* — Société de Biologie, 1921.
- Florand, Nicaud, Froment.* — Syndrome hémorragique et purpurique au cours du traitement arsenical de la syphilis chez un sujet hémogénique. (Soc. Méd. des Hôp., Paris, 1922, p. 1266.)

- Ferond et Wydooghe.* — Trois cas de purpura post-arsénobenzoliques. (Bruxelles Méd., octobre 1922.)
- Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl.* — Altération du sang par le benzène. (Ann. de Médecine, Février 1924.)
- Georgiadès.* — Le purpura au cours du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes. (Thèse Paris, 1924, n° 423.)
- Golay et Silvestre.* — Annales des Maladies vénériennes, juin 1921, p. 322.)
- Gorke.* — Anémies aplastiques consécutives à l'arsénobenzol. (Münchener Woch., 22 octobre 1922.)
- Langevin, Brûlé, Marie.* — Les anémies transitoires au cours du traitement de la syphilis par le néosalvarsan. (Soc. Méd. des Hôp., Paris, 22 décembre 1916.)
- Labbé et Langlois.* — Purpura hémorragique aigu. (Soc. Méd. des Hôp., Paris, 25 juillet 1919.)
- Lévy-Bruhl.* — L'action leucotoxique du benzène. (Biologie Méd., août 1921.)
- Leredde.* — Sur un cas de mort après le 914. (Soc. de Derm. et Syph., 1922, p. 363.)
- Lespinne, Wydooghe et Ferond.* — Purpuras post-arsénobenzoliques. (Bruxelles Méd., 15 juin 1922, p. 399, et Soc. Belge de Dermat. et Syph., 30 novembre 1922, p. 142.)
- Lévy-Fraenkel.* — Anémie splénomégalique post-arsénobenzolique. (Bull. de la Soc. de Thérapeut., novembre 1920, p. 248.)

- Majocchi.* — Erythrodermie et purpura salvarsanique mortel après la première injection de 0 gr. 10 de néo. (*Giornale italiano de Dermat. et Sifilologia*, tome LXXI, fasc. 2, avril 1925.)
- Marin.* — Erythrodermie post-arsénobenzolique. (*Union Méd. du Canada*, LIII, 1924, p. 323.)
- Milian.* — La classification des accidents des arsénobenzols. (*Paris Méd.*, 1924, p. 197.)
- Nicolas, Gaté, Lebœuf.* — *Annales de Dermatologie et de Syph.*, décembre 1923.)
- Rabut et Oury.* — Le purpura au cours des intoxications par le novarsénobenzol. (*Presse Méd.*, 1922, p. 810.)
- Selling.* — Purpura hémorragique dans l'intoxication par le benzol. (*John Hopkins Hosp.*, Bull. 1910, p. 33.)
- Sicard.* — Hémorragies post-arsénobenzoliques, homothérapie sous-cutanée. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1922, p. 1419.)
- Vedel, Giriaud (Mlle) et Giraud.* — Anémie pernicieuse aplastique post-novarsénobenzolique avec hémorragie, purpura et atteinte hépatique. (*B. Soc. Méd. des Hôp.*, Montpellier, IV, 1923, p. 417, et *Ann. de Dermat. et Syph.*, 6^e série, IV, 1923, p. 712.)
- Weil (P.-E.).* — *Bulletin de la Société de Dermat. et Syph.* 1922, p. 372.)
- Weil et Ich-Wall.* — Anémie aplastique post-arsénobenzolique guérie par les transfusions répétées. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1922, p. 1424.)
- Weissenbach.* — Les syndromes anémiques. (Paris, 1924.)

Linotypie G. GÉRARD. 240 bis, boul. Saint-Germain, Paris
